

**Die Pankreassekretion des Menschen nach
intraduodenaler und intrajejunaler Verabreichung
von Rindergalle**

Werner Adamczyk

1973

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr.E. Buchborn

Die Pankreassekretion des Menschen nach intraduodenaler
und intrajejunaler Verabreichung von Rindergalle

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Adamczyk
aus
Oberglogau

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Forell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juni 1973



Statistik - Mathematik

1. Einführung

1.1. Motivation und Ziele

1.2. Statistische Methoden

1.2.1. Allgemeines

1.2.2. Deskriptive Darstellung mit Auswertung

1.2.2.1. Deskriptive Darstellung mit Auswertung

1.2.2.1.1. Deskriptive Darstellung mit Auswertung

($n = 10$)

1.2.2.1.2. Deskriptive Darstellung mit Auswertung

($n = 10$)

1.2.2.1.3. Deskriptive Darstellung mit Auswertung

($n = 10$)

1.2.2.1.4. Deskriptive Darstellung mit Auswertung

($n = 10$)

1.2.2.1.5. Deskriptive Darstellung mit Auswertung

($n = 10$)

1.3. Diskussion

1.4. Zusammenfassung

1.5. Literaturverzeichnis

Meiner Mutter und meiner Gemahlin

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung
2. Material und Methodik
3. Ergebnisse
 - 3.1. Allgemeines
 - 3.2. Detaillierte Darstellung und Auswertung der Untersuchungsergebnisse
 - 3.21 Kollektiv mit Sekretin-Infusion
(N = 11)
 - 3.22 Kollektiv ohne Gallefluß bei Sekretin-Infusion
(N = 6)
 - 3.23 Kollektiv mit Gallefluß bei Sekretin-Infusion
(N = 5)
 - 3.24 Darstellung eines einzelnen Versuches bei Sekretin-Infusion
 - 3.25 Kollektiv mit Sekretin-Injektion
(N = 5)
4. Diskussion
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Bereits vor 50 Jahren war das Problem, ob Galle die Pankreassekretion stimuliert, Gegenstand tierexperimenteller Untersuchungen. Die Ergebnisse der damaligen Untersuchungen waren recht unterschiedlich.

Mellanby (33) stellte bei seinen Versuchen an mit Urethan anästhesierten Katzen eine vermehrte Pankreassaftsekretion nach Einbringen von Galle in das Duodenum fest.

Ivy (21) beobachtete, daß die Pankreassekretion bei wachen Fistelhunden durch Unterbindung des Ductus choledochus nicht verändert wird. Als Stimulans diente eine Fleischmahlzeit. Nach intraduodenaler Galleapplikation stieg die Pankreassaftsekretion nur gering an. Weitere tierexperimentelle Untersuchungen ergaben negative Befunde. Bei den älteren Versuchen wurde allerdings lediglich die Saftmenge und nicht die Enzymsekretion gemessen.

Später bearbeitete Lagerlöf (31), und vor allem auch Forell (12), die Frage nach dem Einfluß des Galleflusses auf die Pankreassekretion beim Menschen. Sie beobachteten eine Steigerung der Pankreassekretion, besonders der Enzymabgabe, wenn Galle in das Duodenum gelangte. Eine Bestätigung erfolgte durch Wormsley (47), der zu den gleichen Ergebnissen kam.

Unklar ist bisher, ob die Galle die Pankreassekretion nur vom Duodenum aus stimulieren, oder aber diese Wirkung auch von den tieferen Abschnitten des Dünndarms aus hervorrufen kann.

Dieses Problem ist eng mit der Frage nach der Lokalisation der Bildungs- und Liberierungsstätten der auf das Pankreas wirkenden Hormone (Sekretin und Cholecystokinin/Pankreozym) und der Pankreasinnervation verknüpft.

In der Literatur sind die Angaben zum ersten Fragenkomplex divergierend. Volle Übereinstimmung besteht in Bezug auf das Duodenum als wichtigstem Areal der Bildung und Freisetzung der oben genannten Hormone.

Die Sekretinbildungs- und Liberierungskapazität in den verschiedenen Abschnitten des Dünndarms variiert nach Mellanby (34) bei den verschiedenen Spezies. Beim Hund nimmt sie distal vom Zwölffingerdarm sehr stark ab (45).

Konturek und Mitarbeiter (27) führten Untersuchungen an Katzen durch und stellten fest, daß Salzsäureinfusionen in verschiedenen Abschnitten des Intestinums die Pankreassekretion nur vom Duodenum und vom proximalen Jejunum aus stimulieren. Und zwar beträgt die Pankreassaftsekretionsrate bei intrajejunaler Stimulation 80% und die Bikarbonatabgabe 70% im Vergleich zur Sekretionsrate nach intraduodenaler Säureinfusion.

Nach Wagners Untersuchungen (45) ist die Sekretinbildung und -Freisetzung beim Menschen individuell unterschiedlich.

Polak et al. (38) konnten nachweisen, daß Zellen, die eine spezifische Sekretinfluoreszenz zeigen, sehr zahlreich im Duodenum, gelegentlich im Jejunum und ausgesprochen selten in der Pylorusregion zu finden sind.

Sekretin stimuliert nicht nur die Pankreasvolumen- und Bikarbonatsekretion, sondern hemmt auch die gastrinstimulierte Magensekretion (28). Die Hemmung der gastrinstimulierten Magensekretion nach intraduodenaler und intrajejunaler Gabe von HCl und anderer Substanzen kann daher ebenfalls als Parameter für ihre Fähigkeit Sekretin freizusetzen, herangezogen werden. Grossman kam zu folgenden Ergebnissen (23): Die Perfusion einer Schlinge des proximalen Duodenums mit 2%-iger HCl führte zu einer 75%-igen Hemmung der maximal stimulierten Magensekretion; die Perfusion des distalen Duodenumanteils rief eine 40%-ige Hemmung hervor, während die Durchflutung einer Ileumschlinge keinen Effekt mehr hatte. Die Ansäuerung des Bulbus duodeni bewirkte die größte Einschränkung der Magensekretion, während die Durchflutung einer Jejunumschlinge eine 60%-ige Hemmung der Magensekretion zeigte.

Chung und Mitarbeiter (4) untersuchten den Einfluß der Dehnung von Jejunumschlingen auf die Pankreas- und Magensekretion und stellten dabei eine erhöhte Magensekretionsrate und auch - unter Sekretin-Infusion - eine gesteigerte Proteinabgabe im Pankreassaft fest. Der Wirkungsmechanismus ist jedoch bisher nicht geklärt.

Schließlich spielen auch nervale Wirkungsmechanismen bei der Stimulation der Bauchspeicheldrüsensekretion eine Rolle (1, 5, 17, 25, 29, 35, 36, 39, 40, 43, 44). Die Innervation des Pankreas erfolgt auf verschiedenen Wegen. Loeweneck befaßte sich sehr eingehend mit dieser Frage (32) und teilt die Innervation der Bauchspeicheldrüse in drei Hauptgruppen ein:

- 1.) periarterielle, gemischt sympathisch-parasympathische Pankreasnerven aus dem Plexus hepaticus, Plexus lienalis und Plexus mesentericus superior;
- 2.) nicht gefäßgebundene, gemischt sympathisch-parasympathische Pankreasnerven direkt aus dem Plexus mesentericus superior, Plexus hepaticus und besonders aus dem Plexus coeliacus;
- 3.) vagale Pankreasnerven vom Truncus coeliacus Nervi vagi, Magenäste des dorsalen Vagus und Endäste des ventralen Vagus.

Am wichtigsten für die Innervation der Bauchspeicheldrüse ist jedoch das Nervenplexus um die Arteria pancreatico-duodenalis: Es versorgt wesentlich das Caput und die Cauda dieses Organs.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist festzustellen, ob vom Jejunum aus eine Stimulierung der Pankreassekretion durch Rindergalle möglich ist. Sollte dies der Fall sein, ist ihr Ausmaß im Vergleich zur intraduodenalen Verabreichung von Galle festzustellen.

2. Material und Methodik.

Um die gestellte Frage beantworten zu können, war es notwendig eine Spezialsonde zu entwickeln. Diese Sonde mußte so beschaffen sein, daß:

- 1.) Rindergalle in das Jejunum appliziert werden konnte;
- 2.) Rindergalle intraduodenal verabreicht und Duodenalsaft optimal abgesaugt werden konnte;
- 3.) das Absaugen des Magensaftes möglich war.

Diese Sonde mußte also aus drei Anteilen bestehen, deren Lumen ausreichend groß war, um die gestellten Konditionen zu gewährleisten. Außerdem sollte die Sonde aus röntgenkontrastgebendem Material hergestellt sein.

Ein schwieriges Problem war auch die Wahl der Elastizität des Sondenmaterials. Die Sonde sollte eine bestimmte Länge haben, sich allerdings beim Legen nicht im Magen zusammenrollen. Das Material durfte also nicht zu weich sein; andererseits auch wiederum nicht zu hart, denn sonst könnte die Flexura duodeno-jejunalis nicht passiert werden.

Alle diese Probleme erforderten viele Vorversuche - auch Eigenversuche - bis die geeignete Sonde von der Fa. W. Rüschi, Waiblingen, als Sonderanfertigung hergestellt werden konnte.

Die Tests wurden an Normalpersonen oder Patienten der Klinik ohne manifeste Pankreaserkrankungen durchgeführt.

Unter Röntgenkontrolle wurde die Sondenspitze bis 30 cm hinter die Flexura duodeno-jejunalis hinausgeschoben.

Die Gesamtlänge der Sonde betrug 133 cm und der Innendurchmesser 5 mm (Sondenlumen von 15,7 mm²). Der längste Sondenanteil (1/4 des Lumens) reichte bis in das Jejunum und diente zur Applikation von Rindergalle. Durch den mittleren Anteil (1/2 des Lumens) wurde der Duodenalsaft abgesaugt und Rindergalle intraduodenal verabreicht, während der kürzeste Anteil (1/4 des Lumens) im Magen endete; durch diesen Anteil wurde der Magensaft abgesaugt.

Die Pankreassekretion wurde stimuliert mit:

- a) Cholecystokinin/Pankreozymin (CCK/PZ)^{*)} 1 E (Ivy dog unit)/kg_{KG} als i.v.-Injektion;
- b) Sekretin^{**) 1 CHR E/kg_{KG}/Stunde als i.v.-Infusion;}

^{*)} GIH Research Karolinska Institut Stockholm

^{**) Boots Nottingham}

- c) getrocknete Rindergalle ^{*)} 6 g in 20 ml Wasser gelöst (1060 mosm/kg, $p_H = 7,0$, körperwarm). Zusammensetzung der Trockengalle: 59,0% Gallensalze, davon 20% als Natriumglykocholat, 30% als Natriumtaurocholat, 10% als Natriumdesoxycholat, 2,8% Eiweiß, 2,6% Stickstoff, 0,12% Bilirubin, 0,53% Cholesterin, 1,2 mVal/6 g Bikarbonat. Die Trockengalle wurde als Instillation in das Duodenum und in das proximale Jejunum appliziert.

Die Sondenlage wird durch Abb. 1 veranschaulicht.



Abb. 1: Sondenlage.

Mit Hilfe einer Membransaugpumpe ^{**)} wurde bei konstantem Unterdruck von 400 mm H₂O der Magen- und Duodenalsaft getrennt abgesaugt, in eisgekühlten Kolben aufgefangen und nach Abschluß des Tests sofort untersucht.

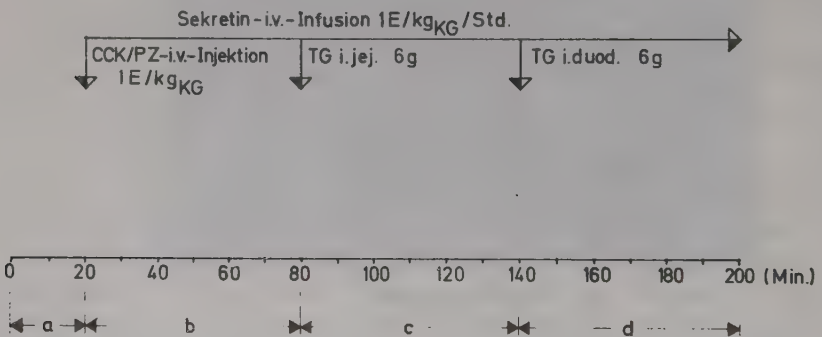
*) Kali-Chemie AG, Hannover

**) Atmolette, Fa. Atmos, Lenzkirch/Schwarzwald

Die Tests sind folgendermaßen durchgeführt worden:

- Nüchternfraktion von 20 Minuten;
- i.v.-Injektion von CCK/PZ 1 Ivy-Hundeeinheit/kg_{KG}, gleichzeitiges Anlegen der Sekretin-Infusion (i.v.) 1 CHR E/kg_{KG}/Std. (für die Dauer des Tests); nach diesem Reiz wurden 4-6 Fraktionen Duodenalsaft à 10 Minuten entnommen.
- Intrajejunale Applikation von getrockneter Rindergalle (6g in 20 ml Wasser gelöst) bei gleichzeitiger Sekretin-Infusion von 1 CHR E/kg_{KG}/Std.; danach wurde der Duodenalsaft in 4-6 Fraktionen à 10 Minuten entnommen.
- Intraduodenale Applikation von getrockneter Rindergalle (6g in 20 ml Wasser gelöst) bei gleichzeitiger Sekretin-Infusion von 1 CHR E/kg_{KG}/Std.; der Duodenalsaft wurde danach ebenfalls in 4-6 Fraktionen à 10 Minuten gewonnen.

Nach Beendigung des Tests erfolgte eine nochmalige Röntgenkontrolle der Sondenlage. Der Übersichtlichkeit wegen wird die Durchführung des Tests nochmals schematisch dargestellt:



Schema 1: Darstellung des Tests mit Sekretin-Infusion.

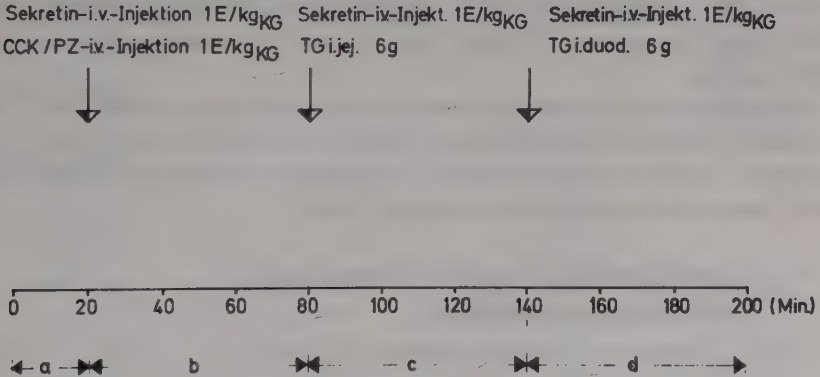
Im Duodenalsaft vorgenommene Bestimmungen:

- Messen der Saftmenge in ml;
- Bestimmung des p_H-Wertes mittels p_H-Meter^{*)}

^{*)} Fa. Ingold, Frankfurt a.M.

- c) Bestimmung der Bikarbonatkonzentration nach Scribner und Caillouette (41);
- d) photometrische Bestimmung der Bilirubinkonzentration nach Jendrassik und Cleghorn (22);
- e) Lipasekonzentration nach Weber (46) mit folgender Modifikation:
Der Duodenalsaft wurde 1 : 500 verdünnt; um eine vollständige Aktivierung der Lipase zu erreichen, wurden 0,1 ml der Probe 0,1 ml 0,46 molare Na-Cholat-Lösung hinzugefügt; die Inkubationszeit betrug 2 Stunden bei 37°C;
- f) die Trypsinkonzentration wurde mit Hilfe des Substrates BAPNA gemessen (15).

Den oben beschriebenen Untersuchungen gingen Vorversuche voran. Im Unterschied zu den Hauptversuchen wurde in den Vorversuchen Sekretin als i.v.-Injektion (1 CHR E/kg_{KG}) vor dem jeweiligen Reiz verabreicht. Der Duodenalsaft wurde anschließend in jeweils 3 Fraktionen à 20 Minuten gewonnen. Das folgende Schema soll die Durchführung der Tests veranschaulichen:



Schema 2: Darstellung des Tests mit Sekretin-i.v.-Injektion.

Diese Methode hat den Nachteil, daß kein kontinuierlicher Saftfluß erreicht wird, da der gleichmäßige Saftfluß des Pankreas erst unter einer Sekretin-Infusion eintritt. Die so durchgeführten Tests werden ebenfalls in die vorliegende Arbeit einbezogen, da sie die Ergebnisse der endgültigen Versuchsanordnung bestätigen.

Zur Berechnung der Signifikanz ist der Test für Paardifferenzen nach Wilcoxon (7) benutzt worden.

An dieser Stelle sei noch hinzugefügt, daß eine Vielzahl von Versuchen notwendig war, um einige gelungene Tests zu erhalten. Starke subjektive Beschwerden der Versuchspersonen führten oft zum vorzeitigen Abbruch der Tests. Es gelang auch nicht immer die Sonde bis hinter die Flexura duodenojejunalis hinauszuschieben. Diese Probleme, die Sondenentwicklung und auch die Bestimmung der endgültigen Versuchsanordnung führten dazu, daß der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit erst nach zweieinhalb Jahren beendet werden konnte.

3. Ergebnisse.

3.1. Allgemeines.

Bei der Berechnung der jeweiligen Mittelwerte sind einmal die Absolutzahlen (rein quantitativ), andererseits die prozentuale Relation der Sekretionsraten beachtet worden. Dem zweiten Vorgang wurde die erste 10-Minuten- (bzw. 20-Minuten-) Fraktion nach dem CCK/PZ-Reiz als Bezugswert (= 100%) zugrunde gelegt.

Zur Veranschaulichung der Enzymsekretion wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Trypsinabgabe dargestellt. Außerdem erscheinen die Saftvolumina, die Bikarbonatmengen und - als Parameter für den endogenen Gallenfluß - die Bilirubinmengen in den Auswertungen.

3.2. Detaillierte Darstellung und Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

3.2.1. Kollektiv mit Sekretin-Infusion (N = 11).

Nach der i.v.-Injektion von CCK/PZ (1 Ivy Hundeeinheit/kg_{KG}) kommt es zu einem starken Anstieg der Enzym- (Trypsin-), Saft- und Bikarbonatabgabe. Außerdem steigt der Bilirubingehalt des Duodenalsaftes infolge der Gallenblasenkontraktion stark an. Die Saft- und Trypsinabgabe fällt bereits nach der ersten 10-Minuten-Fraktion ab und bleibt ab der vierten 10-Minuten-Fraktion auf einem Niveau, das sich durch die Sekretin-Infusion bei allen Probanden einstellt. Das Bikarbonat bleibt annähernd konstant. Ebenfalls fällt der Bilirubin-

gehalt des Duodenalsaftes rasch ab und geht gegen "Null". (Manche Patienten hatten einen permanenten, leichten Gallefluß, was im Abschnitt 3.23 dargestellt wird).

Nach intrajejunaler Instillation von Rindertrockengalle kommt es zu keinem Anstieg der Pankreassaft- und Trypsinabgabe.

Nach intraduodenaler Applikation von Rindergalle steigt die Trypsin- und Saftabgabe des Pankreas stark an. Die Trypsinabgabe ist jedoch etwas geringer als nach der anfänglichen CCK/PZ-Injektion, während die Volumensekretion im Vergleich hierzu höher ist. Auch ein leichter Anstieg der Bikarbonatsekretion ist zu verzeichnen.

Der Bilirubingehalt des gewonnenen Duodenalsaftes ist gegenüber dem intrajejunalen Reiz leicht erhöht, was auf einen vermehrten Gallefluß, bzw. einen Gallenblasenreflex hinweist.

Abb. 2 zeigt graphisch den mittleren Sekretionsablauf aus 11 Untersuchungen:

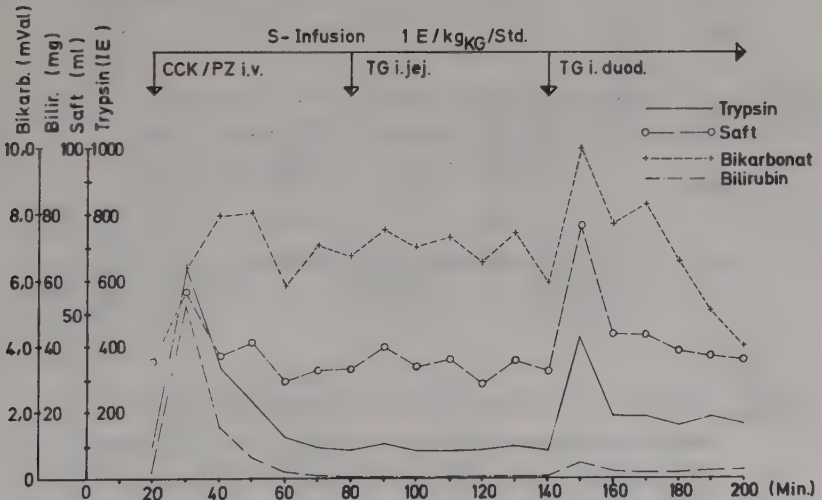


Abb. 2: Darstellung der Sekretionsverhältnisse von Trypsin, Saft, Bikarbonat und Bilirubin bei Sekretin-Infusion (N = 11).

Zur besseren Veranschaulichung der Sekretionsverhältnisse tragen auch Abb. 3 und 4 bei.

Zieht man die prozentuale Relation (Abb. 5) heran, bei der die 10-Minuten-Fraktion nach CCK/PZ-Reiz als Bezugspunkt gilt, so ergeben sich keine gravierenden Unterschiede zu den in Abb. 2 gezeigten Ergebnissen. Lediglich die Erhöhung der Saftabgabe und Erniedrigung der Trypsinsekretion nach intraduodenaler Reizung gegenüber CCK/PZ-Reiz kommen hier besser zur Darstellung.

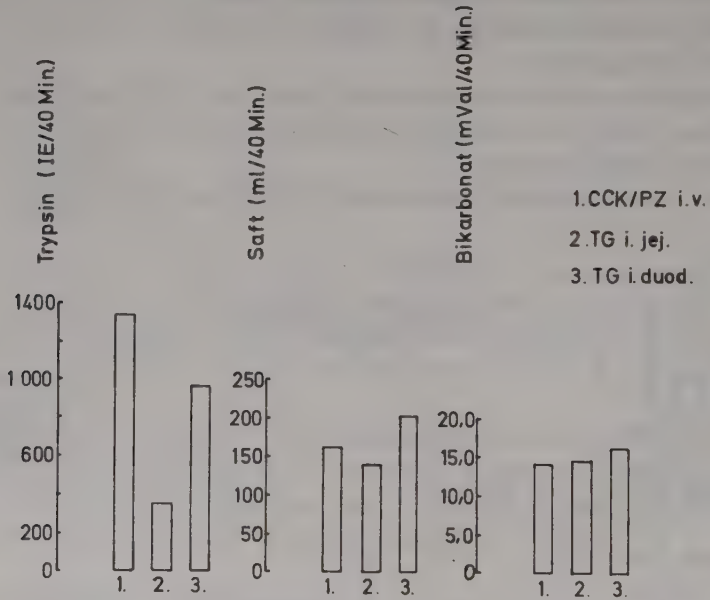


Abb. 3: Vergleichende Darstellung der Mittelwertsummen von 40-Minuten-Sekretionsraten nach: ① CCK/PZ-Injektion, ② TG intrajejunal, ③ TG intraduodenal bei Sekretin-Infusion (N = 11).

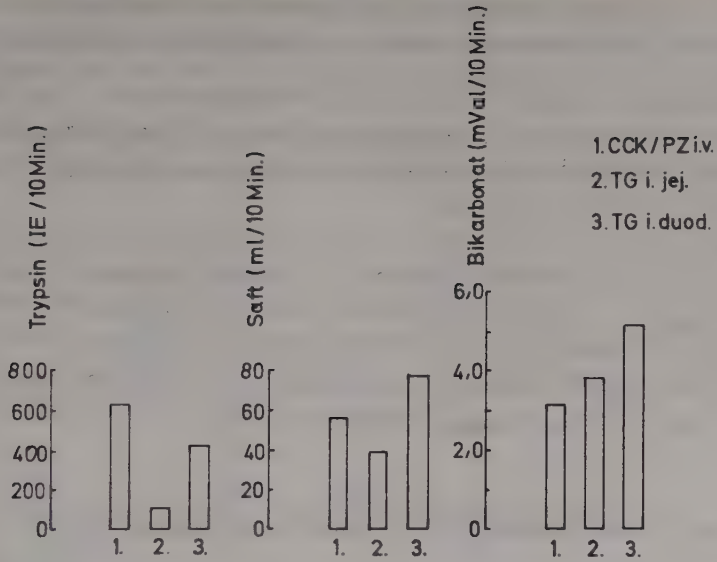


Abb. 4: Vergleich der 10-Minuten-Sekretionsraten (Mittelwert bei N=11) nach: ① CCK/PZ-Injektion, ② TG intrajejunal, ③ TG intraduodenal bei Sekretin-Infusion.

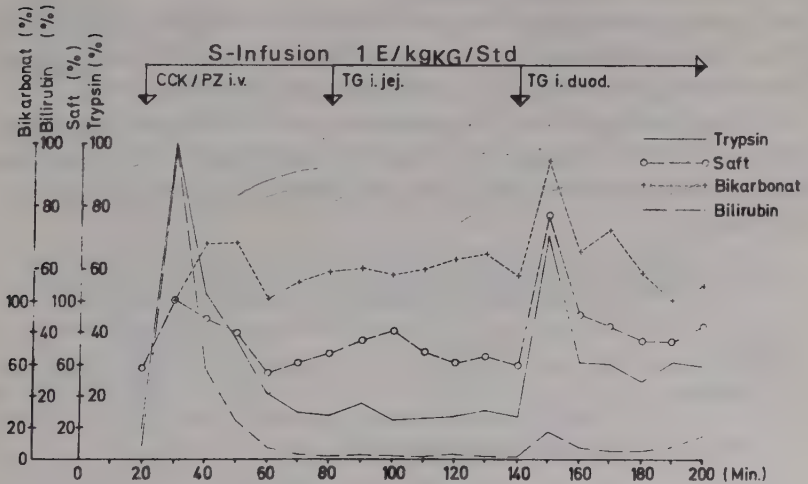


Abb. 5: Prozentuale Relation (10-Minuten-Fraktion nach CCK/PZ-Reiz)

= 100%) der Sekretionsverhältnisse von Trypsin, Saft, Bikarbonat und Bilirubin bei Sekretin-Infusion (N = 11).

Der Anstieg von Saft-, Trypsin- und Bikarbonatsekretion in der ersten 10-Minuten-Fraktion nach intraduodenalem Reiz mit Rindertrockengalle gegenüber dem intrajejunalem Reiz wurde auf Signifikanz geprüft. Die Berechnung ergab signifikante Unterschiede.

	10 Min. nach Reiz	40 Min. nach Reiz
Trypsin	$2 \alpha < 0,001$	$2 \alpha < 0,001$
Saft	$2 \alpha < 0,001$	$2 \alpha < 0,001$

Tab. 1.: Signifikanzschranken (N = 11).

3.22. Kollektiv ohne Gallefluß bei Sekretin-Infusion (N = 6).

Bei einigen Patienten wurde während der Untersuchung ein leichter, permanenter Gallefluß konstatiert. Um die Einwirkung menschlicher Galle auf das Pankreas und dadurch auf die Untersuchungsergebnisse auszuschließen, wurde das gesamte Kollektiv der Patienten mit Sekretin-Infusion in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne Gallefluß eingeteilt.

Die Sekretionsverhältnisse bei den Patienten ohne Gallefluß entsprechen annähernd denen des gesamten Kollektivs, während die andere Gruppe eine etwas höhere Sekretionsrate aller zu bestimmenden Größen aufweist.

Die Trypsinsekretion nach intrajejunalem Reiz mit Rindertrockengalle ist gegenüber dem intraduodenalen Reiz signifikant niedriger. Der Trypsin-Gipfel nach CCK/PZ-Reiz ist etwas höher als nach intraduodenaler Applikation von Trockengalle.

	10 Min. nach Reiz	40 Min. nach Reiz
Trypsin	$2 \alpha = 0,05$	$2 \alpha = 0,05$
Saftmenge	$2 \alpha = 0,05$	$2 \alpha = 0,05$

Tab. 2.: Signifikanzschranken (N = 6).

Die Saftmenge ist nach intrajejunalem Reiz ebenfalls signifikant niedriger als nach intraduodenaler Instillation von Rindertrockengalle. Das Sekretionsmaximum nach CCK/PZ-Reiz ist jedoch niedriger als nach intraduodenalem Reiz.

Die Bikarbonatabgabe des Pankreas ist nach intraduodenalem Reiz im Vergleich zur Basalsekretion bei Sekretin-Infusion mäßig, aber nicht signifikant erhöht.

Beim Bilirubin ist hier nur nach dem CCK/PZ-Reiz ein starker Anstieg zu verzeichnen. Im übrigen sinkt der Bilirubingehalt des gewonnenen Duodenalsaftes auf "Null", genauer: Er liegt nur unwesentlich darüber.

Die Abb. 6 veranschaulicht zusammenfassend die Ergebnisse des oben bezeichneten Kollektivs. Die vergleichenden Darstellungen der Sekretionsverhältnisse sind auch den Abb. 7 und 8 zu entnehmen:

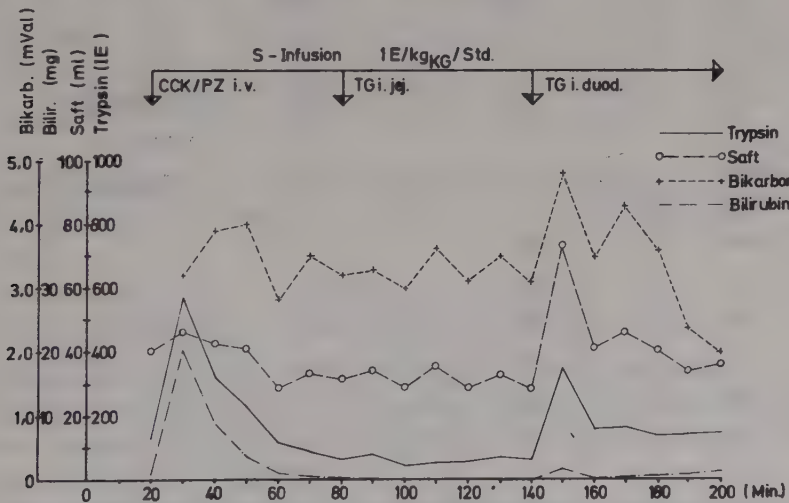


Abb. 6: Darstellung der Sekretionsverhältnisse von Trypsin, Saft, Bikarbonat und Billirubin beim Kollektiv ohne Gallefluß (N = 6).

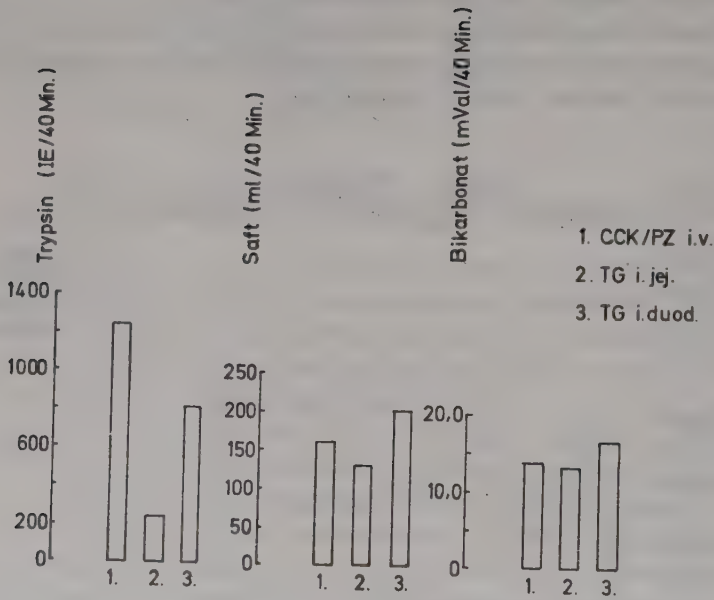


Abb. 7: Vergleichende Darstellung der Mittelwertsummen von 40-Min.-Sekretionsraten nach ① CCK/PZ, ② TG i.jej., ③ TG i.duod.

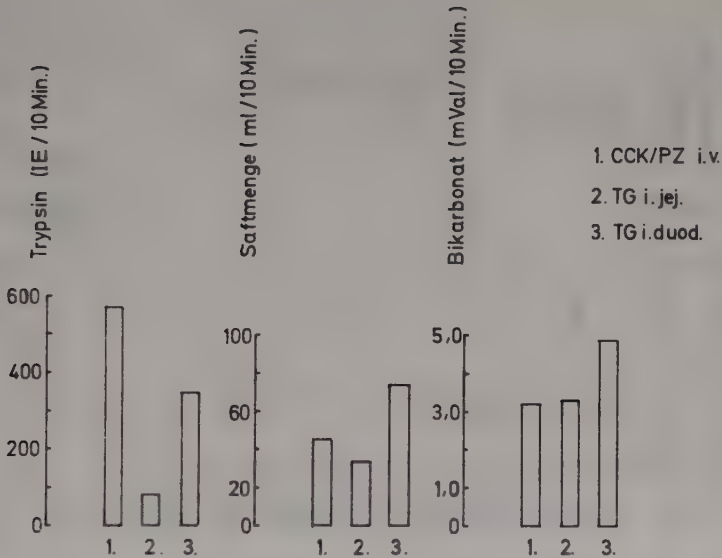


Abb. 8: Vergleich der 10-Min.-Sekretionsraten (Mittelwert bei N = 6)
nach: ① CCK/PZ i.v. ② TG i.jej., ③ TG i. duod.

3.23. Kollektiv mit Gallefluß bei Sekretin-Infusion (N = 5).

Bei diesem Kollektiv ist die basale Trypsinsekretion während der Sekretin-Infusion im Mittel etwas höher als bei den Patienten ohne Gallefluß (3.22). Auch bei diesem Teilkollektiv bleibt die Trypsinsekretion durch intrajejunale Gabe von Rindergalle unbeeinflusst.

Die Kurve der Pankreassaftsekretion in Abb. 9 zeigt einen etwas deutlicheren Anstieg nach intrajejunaler Instillation von Rindergalle gegenüber der Basalsekretion. Doch auch hier ist das Maximum weit unter den entsprechenden Maxima nach CCK/PZ-Injektion und nach intraduodenalem Reiz mit Trokengalle. Ebenfalls liegt der Gipfel nach CCK/PZ deutlich unter dem nach intraduodenalem Reiz.

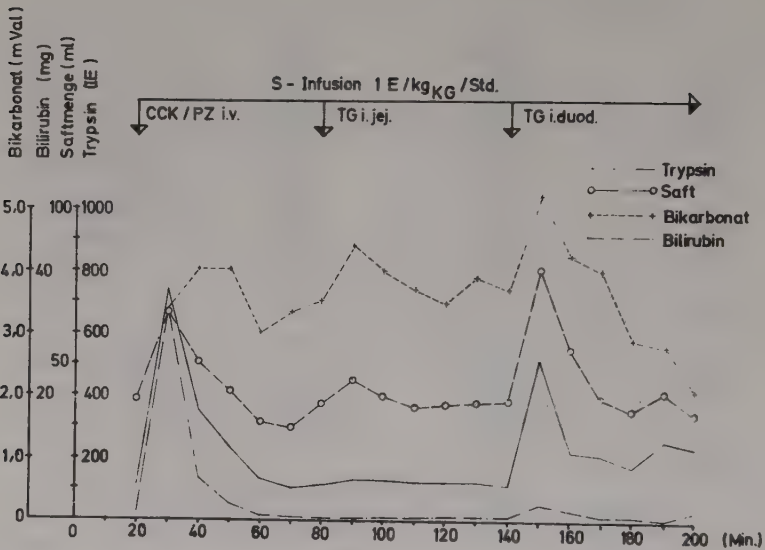


Abb. 9: Darstellung der Sekretionsverhältnisse von Trypsin, Saft, Bikarbonat und Bilirubin bei Sekretin-Infusion (Kollektiv mit Gallefluß, N = 5).

Der Billirubinspiegel liegt etwas höher als bei dem Kollektiv ohne Gallefluß (3.22.). Daher ist es auch verständlich, daß die Mittelwerte der absoluten Mengen sowohl an Trypsin, wie auch an Saft im Vergleich zu den entsprechenden Fraktionen des Kollektivs ohne Gallefluß deutlich erhöht sind. Die Abbildungen 10 und 11 veranschaulichen diesen Sachverhalt:

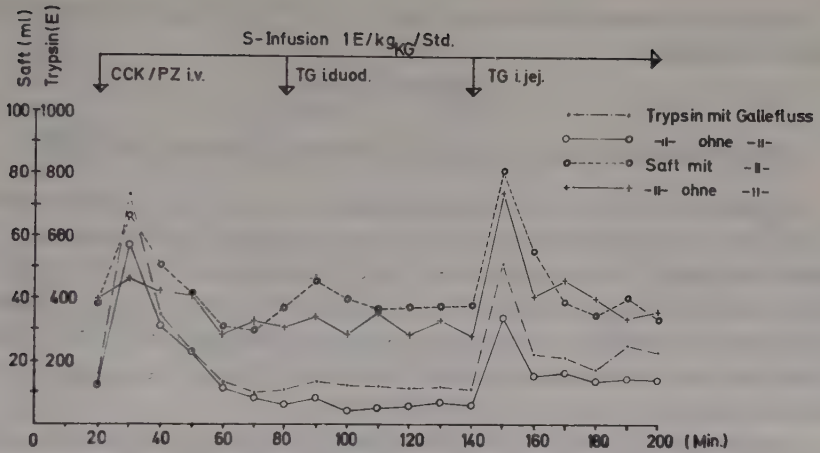


Abb. 10: Vergleichende Darstellung der Trypsin- und Saftsekretion bei den Kollektiven mit und ohne Gallefluß.

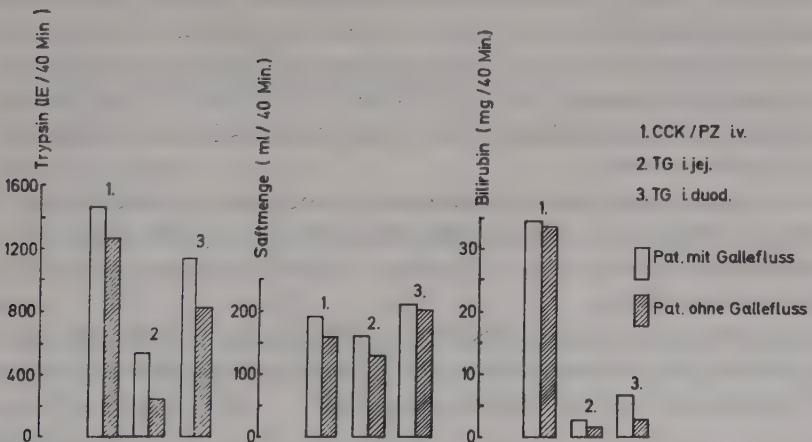


Abb. 11: Vergleichende Darstellung der Mittelwertsummen von 40-Minuten-Fractionen der Kollektive mit und ohne Gallefluß nach:
 ① CCK/PZ i.v., ② Trockengalle i.jej., ③ Trockengalle i. duod.

Als Ursache dieser Differenz ist der leichte Fluß endogener Galle bei dem Kollektiv anzusehen.

3.24. Darstellung eines einzelnen Versuches bei Sekretin-Infusion.

In diesem Versuch wurde im Unterschied zu den anderen Untersuchungen die Sekretin-Infusion eine Stunde vor dem ersten Reiz (CCK/PZ) angelegt. Leitgedanke bei dieser Versuchsanordnung war, praeformierte Enzyme vor einer ekbolischen Stimulation aus dem Pankreasgangsystem auszuwaschen (Washing-out-Effekt). Die Enzymsekretion nach dem nachfolgenden CCK/PZ-Reiz entspricht dann der Sekretionsleistung der Azini, nachdem im Pankreasgangsystem nahezu keine Enzyme mehr vorhanden sind.

Aus Abb. 12 geht hervor, daß beim Menschen nahezu kein Washing-out-Effekt zu beobachten ist, es findet sich eine fast konstante basale Enzymsekretion. Daher ist ein Ausschwemmen der Pankreasgänge vor der ersten ekbolischen Stimulation unnötig und bedeutet für den Probanden eine zusätzliche Belastung.

Nach dem CCK/PZ-Reiz erfolgt sofort ein starker Anstieg der Enzymausschüttung, die innerhalb von 10 Minuten bereits ihr Maximum erreicht. Die Enzymabgabe sinkt nach diesem Reiz sehr langsam, was aber auf den länger anhaltenden Gallenblasenreflex zurückzuführen ist. In Abb. 12 wird diese Abhängigkeit deutlich veranschaulicht (der Bilirubingehalt des Duodenalsaftes bleibt ebenfalls erhöht).

Der intrajejunale Reiz mit Trockengalle bewirkt auch hier keinen Anstieg der Enzymsekretion. Erst wieder der intraduodenale Reiz führt zu einem starken Anstieg der Enzymabgabe, der jedoch quantitativ das Maximum nach CCK/PZ nicht erreicht.

Die Verhältnisse bei der Saftsekretion sind fast analog zu der Enzymsekretion, mit dem Unterschied, daß die Saftabgabe nach intraduodenaler Reizung mit Trockengalle den CCK/PZ-Gipfel übertrifft.

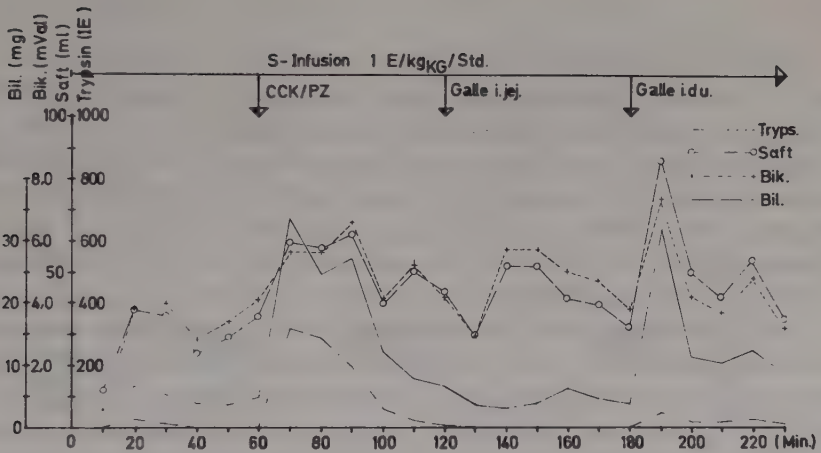


Abb. 12: Darstellung der Sekretionsverhältnisse von Trypsin, Saft, Bikarbonat und Bilirubin bei dem Einzelversuch (Sekretin-Infusion).

3.25. Kollektiv mit Sekretin-Injektion (N = 5).

Diese Untersuchungsmethode ging derjenigen mit Sekretin-Infusion voran (näheres siehe unter Methodik).

Die Sekretionsraten entsprechen denen bei der Sekretin-Infusion, mit dem Unterschied, daß hierbei nach intrajejunalem Reiz ein geringer Anstieg der Enzymsekretion und ein stärkerer Anstieg der Saft- und Bikarbonatabgabe erfolgt.

Von dieser Untersuchungsmethode wurde in weiteren Versuchen abgesehen, da eine konstante Sekretionsrate für die Beurteilung der Gallenwirkung auf die Pankreassekretion günstiger zu sein schien. Im großen und ganzen bestätigt jedoch auch diese Versuchsreihe die Konklusion, daß die intrajejunale Applikation von Trockengalle im Pankreas keine Sekretionsantwort hervorzurufen vermag. Die Abbildung 13 zeigt den graphischen Verlauf der Sekretionsantwort des Pankreas auf die entsprechenden Reize.

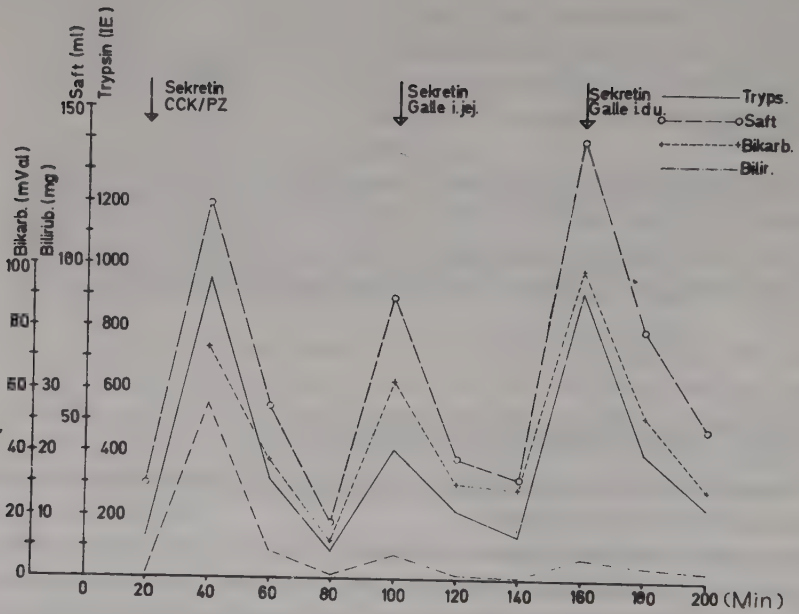


Abb. 13: Darstellung der Sekretionsverhältnisse von Trypsin, Saft, Bikarbonat und Bilirubin bei dem Patientenkollektiv mit Sekretin-Injektion (N = 5).

4. Diskussion.

Die Möglichkeit, durch intraduodenal verabreichte Galle die exokrine Pankreassekretion zu stimulieren, wurde mehrfach nachgewiesen (8, 13, 24, 30, 33, 42, 47). Die physiologische Bedeutung der Galle für die exokrine Pankreassekretion wird auch durch folgende Tatsachen unterstrichen: Bei Sekretin-Infusion wurde nach Hypophysin-Injektion, die zur Gallenblasenkontraktion führte, ein hochsignifikanter Anstieg der Enzymsekretion im Duodenalsaft beobachtet (12, 14). Ob diese Wirkung der Galle auf die Pankreassekretion nur vom Duodenum aus möglich ist, oder ob die Sekretion auch vom Jejunum aus stimuliert werden kann, sollte in der vorliegenden Arbeit geklärt werden.

Bei Applikation der Galle 30 cm distal der Flexura duodeno-jejunalis wurde bei gleichzeitiger Sekretin-Infusion nur ein minimaler Anstieg der Pankreasenzym- und Saftsekretion beobachtet, während bei den gleichen Patienten die intraduodenale Verabreichung von Rindergalle zu einem starken Anstieg der Pankreassekretion führte. Daß diese Wirkung nicht sämtlichen Bestandteilen der Galle zukommt, zeigen Arbeiten von Forell (14), Forell et al. (13) und Kohl (24). Die für die exokrine Pankreassekretion wichtigsten Bestandteile sind demnach die Gallensalze: Natriumglycocholat, Natriumglycodehydrocholat und Natriumdesoxycholat. Bestätigt wird diese Tatsache durch Wormsley (47).

Unklarheiten bestehen allerdings - auch bei der intraduodenal verabreichten Rindergalle - in Bezug auf den Wirkungsmechanismus der Gallensalze auf das Pankreas.

Grundsätzlich kommen dabei zwei Möglichkeiten in Frage: Die direkte und die indirekte Stimulierung der Pankreassekretion.

Intravenös verabreichte Gallensalze haben beim Hund (30) und beim Schwein (19) einen additiven Effekt auf die CCK/PZ- und Sekretin-stimulierte Pankreassekretion. Ein Befund, der für die direkte Wirkung der Gallensalze auf das Pankreas spräche. Denkbar wäre eine Sensibilisierung der Pankreaszellen für die Hormonwirkung. Die Injektion von Gallensalzen allein - ohne gleichzeitige Verabreichung von Sekretionshormonen - führt aber zu keiner Steigerung der Pankreassekretion. Eine direkt stimulierende Wirkung der Gallensalze auf das Pankreas scheidet damit aus.

Gegen eine direkte Wirkung der sich im Kreislauf befindenden Gallensalze auf das Pankreas sprechen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit: Bei intrajejunalen Verabreichung wurde keine Steigerung der Pankreassekretion

beobachtet, obwohl in diesem Darmabschnitt die Gallensalzresorption möglich ist (20).

Die eigenen Untersuchungen zeigen auch während 60 Minuten nach intrajejunalem Reiz mit Rindergalle keinerlei Anstieg der Pankreassekretion. Und in dieser Zeit haben die Gallensalze das Ileum, den Ort ihrer maximalen Resorption (3), erreicht. Bei intraduodenaler Applikation von Rindergalle ist unmittelbar nach der Instillation das Sekretionsmaximum beobachtet worden. Auch hier kam es anschließend während 60 Minuten nach dem Reiz zu keinem erneuten Anstieg der Pankreassekretion, so daß die Annahme einer direkten Pankreaswirksamkeit der resorbierten Gallensalze auszuschließen ist.

Um eine enzymaktivierende Wirkung der Galle auszuschließen, wurden in-vitro-Versuche durchgeführt. Dabei sind gallefreie Duodenalsäfte mit steigenden Mengen menschlicher Blasengalle versetzt worden, ohne daß eine Steigerung der Trypsin- und Lipaseaktivität beobachtet wurde (unveröffentlichte Ergebnisse). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Elmslie und Mitarbeiter (9).

Die Steigerung der Saftmenge ist auch nicht die Folge eines Flüssigkeits-einstromes in das Darmlumen infolge der Hyperosmolarität der Gallensalzlösung (1060 mosm/kg). Eine Mannitlösung gleicher Osmolarität in das Duodenum instilliert, führt zu keiner Steigerung der Saftmenge im Duodenum (13).

Zu diskutieren bleibt ein indirekter Wirkungsmechanismus; dieser kann auf dem humoralen und nervalen Wege erfolgen.

Go und Mitarbeiter (17) beobachteten, daß intraduodenal verabreichte Substanzen Hormone freisetzen, die die Pankreassekretion stimulieren: Die bei einer zweistündigen Perfusion des Duodenums mit essentiellen Aminosäuren beobachtete Sekretion von Pankreasenzymen war charakteristisch für eine CCK/PZ-induzierte Sekretion. Die Bilirubinwerte im gewonnenen Duodenalsaft entsprachen ebenfalls den Werten nach i. v.-Injektion von CCK/PZ; es kam dabei also zu einer Kontraktion der Gallenblase. Daß nicht Salzsäure, die vom Magen in das Duodenum gelangte, für die Stimulierung des Pankreas verantwortlich war, wurde durch eine kontinuierliche Anwendung von Marker-Substanzen ausgeschlossen, die in den Magen und in das Duodenum eingebracht wurden (16).

Ertan et al. (10) beobachteten die Enzym-, Bikarbonat- und Saftsekretion des Pankreas während einer Perfusion des proximalen Jejunums mit essentiellen Aminosäuren. Die dabei erzielten Ergebnisse legten nahe, daß diese Per-

fusion endogenes CCK/PZ freisetzt; die Sekretion der Pankreasenzyme, des Bikarbonats und des Pankreassaftes lag in der gleichen Größenordnung, wie diejenige während einer kontinuierlichen i.v.-Infusion von CCK/PZ. Es kam dabei auch zu einem anhaltenden Anstieg der Gesamtgallensalze im Duodenalsaft, der mit einer Dauerkontraktion der Gallenblase zu erklären ist.

Diese Autoren gehen davon aus, daß bei ihrer Versuchsanordnung die Pankreassekretion über einen hormonellen Mechanismus erfolgt. Dabei soll endogenes CCK/PZ durch die Aminosäuren aus der Darmschleimhaut freigesetzt werden. Unterstützt wird diese Aussage durch Untersuchungen von Pearse et al. (37), die bei mehreren Spezies mikroskopisch, und Polak et al. (38), die mit Hilfe von Immunfluoreszenztechniken hormonsezernierende Zellen im Duodenum und im proximalen Jejunum nachweisen konnten. Es handelt sich dabei um pyramidenförmige Zellen, deren Hormonspeicherungsprodukte hauptsächlich im Bereich der Zelloberfläche der Basalmembran lokalisiert sind. Ihre villiartige Fortsätze haben Kontakt mit dem Darmlumen.

Eine weitere Bestätigung der Annahme, daß essentielle Aminosäuren, intraduodenal verabreicht, CCK/PZ freisetzen, ergibt sich aus der Arbeit von Berry und Mitarbeitern (2). Sie konnten an Hand eines Bioassays meßbare CCK/PZ-Aktivitäten im Serum von Hunden und Katzen nachweisen, deren Duodenum zuvor durch mehrere Testsubstanzen, unter anderen auch Aminosäuren, perfundiert worden war.

Beim Menschen kann man durch eine Perfusion des Jejunums mit Salzsäure (26) einen Anstieg des Pankreassaftflusses und der Bikarbonatabgabe erreichen, der 40% der Pankreasantwort auf eine intravenöse Infusion von Sekretin ($2 \text{ E/kg}_{\text{KG}}/\text{Std.}$) ausmacht.

Die wirksamen Bestandteile der Galle sind ihre Salze, wobei den einzelnen Salzen unterschiedliche Wirksamkeit zukommt (24). Daß die Gallensalze nicht direkt, sondern indirekt wirken, ist vorher schon beschrieben worden.

Sicher ist, daß die Gallensalze nicht über ihren p_{H} -Wert - im Sinne einer Säurewirkung - agieren; ihr p_{H} -Wert beträgt nämlich 7,0. Auf diese Art ist also eine Freisetzung von endogenem Sekretion aus der Darmmucosa nicht zu erwarten.

Die Möglichkeit einer CCK/PZ-Freisetzung muß diskutiert werden.

Bei den vorliegenden Untersuchungen war auffallend, daß eine intraduodenale Verabreichung von Rindergalle zu einem starken Anstieg der Pankreasenzymsekretion führte, während die Bilirubinausscheidung in das Duodenum

nicht, bzw. manchmal nur minimal anstieg. Diese Diskrepanz macht eine Freisetzung von CCK/PZ unwahrscheinlich, da dieses Hormon eine simultane Wirkung auf das Pankreas und die Gallenblase ausübt.

Es wäre natürlich auch denkbar, daß das eventuell freigesetzte CCK/PZ nicht ausreicht, um einen Gallenblasenreflex hervorzurufen. Die nach intraduodenaler Gabe von Rindergalle beobachtete Pankreasenzymsekretion entspricht nahezu der Wirkung von 1 Ivy dog Einheit des handelsüblichen CCK/PZ bei intravenöser Applizierung. Mit dieser Dosierung wird immer ein Gallenblasenreflex ausgelöst.

Hinzu kommt noch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, daß intrajejunale Verabreichung von Galle die exokrine Pankreassekretion nicht zu stimulieren vermag, obwohl dort CCK/PZ- und Sekretin-bildende Zellen nachgewiesen worden sind. Auch die Resorptionsrate der Galle in diesem Darmabschnitt ist derjenigen im Duodenum gleich. Wäre also die durch Galle bewirkte Stimulierung der Pankreassekretion eine hormonelle, so müßte sie zwangsläufig auch durch intrajejunale Galleapplikation hervorzurufen sein. Dies ist aber nicht der Fall.

Diese Befunde sprechen gegen eine Freisetzung von CCK/PZ und Sekretin durch Galle. Endgültig läßt sich allerdings die Hormonliberierung durch Galle erst ausschließen, wenn es Methoden geben wird, mit deren Hilfe man CCK/PZ und Sekretin direkt im Serum nachzuweisen vermag.

Es erscheint also fraglich, daß die Gallensalze über einen hormonellen Wirkungsmechanismus das Pankreas beeinflussen. Naheliegender erscheint ein nervaler Mechanismus.

Dafür sprächen schon die innigen und vielfältigen nervalen Verbindungen zwischen dem Duodenum und dem Pankreas (32, 44). Auch die Tatsache, daß die durch intraduodenal verabreichte Galle stimulierte Pankreassekretion beim Menschen durch Atropin signifikant gehemmt werden kann (11), spricht für einen nervalen Vorgang. Ähnlich hemmend auf die durch Galle stimulierte Pankreassekretion beim Menschen wirkt Propanthelin (18).

Die vorher schon erwähnte Arbeit von Berry et al. (2) legt nahe, daß zumindest bei der durch eine Aminosäuren-Perfusion des Duodenums bewirkte Freisetzung von CCK/PZ aus der Darmschleimhaut, cholinerge Mechanismen beteiligt sind. Die CCK/PZ-Freisetzung wird nämlich durch Hexamethonium-Gaben gehemmt.

Ein Hinweis, daß die Wirkung der Galle auf die Pankreassekretion sich

eines anderen Mechanismus bedient, als intraduodenal verabreichte HCl (48) oder essentielle Aminosäuren (6), ergibt sich aus dem unterschiedlichen Verhalten der Pankreassekretion bei Sprue-Patienten. Auf intraduodenal verabreichte HCl erfolgte bei Sprue-Patienten eine verminderte Pankreasantwort. Das würde bedeuten, daß die Sekretin-produzierenden Zellen am Krankheitsprozeß beteiligt sind (48). Di Magno und Mitarbeiter (6) verzeichnen nach Perfusion des Duodenums mit einem Gemisch essentieller Aminosäuren bei Sprue-Patienten keinen Anstieg der Pankreasenzymsekretion und gehen daher davon aus, daß die Produktion oder Liberierung von CCK/PZ bei Sprue gestört sind. Nach intraduodenaler Gabe von Rindergalle erfolgt hingegen bei Sprue-Patienten der Anstieg der Pankreassekretion ungestört (Otte et al.: In Vorbereitung).

Zusammenfassend ließ sich bei intrajejunalen Verabreichung von Rindergalle - im Gegensatz zur intraduodenalen Gabe - kein wesentlicher Einfluß auf die Pankreasenzymabgabe beobachten. Auf Grund verschiedener Beobachtungen auch anderer Autoren (1, 44) scheint die Wirkung der Galle über nervale Mechanismen zu erfolgen; möglicherweise über die von Thomas postulierten "kurzen cholinergen Reflexbögen" zwischen dem Duodenum und dem Pankreas (44). Ein humoraler Mechanismus läßt sich allerdings mit Sicherheit noch nicht ausschließen.

5. Zusammenfassung.

Bei Gesunden wurde der Einfluß intrajejunal und intraduodenal verabreichter Rindergalle auf die Pankreassekretion untersucht und mit der Wirkung von 1 Ivy Hundeeinheit/kg_{KG} CCK/PZ (i.v.-Injektion) verglichen.

Ein konstantes Sekretionsniveau wurde durch die i.v.-Infusion von 1 CHR E/kg_{KG}/Std. Sekretin erreicht.

Die intrajejunale Instillation von 6 g Rindertrockengalle hatte nahezu keinen Einfluß auf die Pankreaseenzymsekretion und erhöhte nur geringfügig die Saft- und Bikarbonatsekretion.

Dem gegenüber kam es nach intraduodenaler Gabe der gleichen Gallenmenge bei den gleichen Patienten zu einem signifikanten Anstieg der hydrokinetischen und ekbolischen Pankreassekretion. Die Sekretionswerte nach intraduodenaler Gabe von Rindergalle lagen jedoch tiefer als nach vorangegangener i.v.-Injektion von 1 Ivy Hundeeinheit/kg_{KG} CCK/PZ.

Diskutiert wird ein nervaler Mechanismus, über den die Galle auf die Pankreassekretion wirkt, der auf das Duodenum beschränkt ist. Eine Freisetzung von endogenem Sekretin und CCK/PZ durch Galle kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Babkin, B.P.: Secretory mechanism of digestiv glands.
2. Auflage, P.B. Hoeber, Inc., New York (1950).
2. Berry, H., Flower, R.J.: The assay of endogenous cholecystokinin and factors influencing its release in the dog and cats.
Gastroenterology, 60, 409 - 420 (1971).
3. Borgström, B., Lumdh, G. and Hofmann, A.: The site of absorption of conjugated bile salts in man.
Gastroenterology, 45, 229 - 238 (1963).
4. Chung, R.S.K., Fromm, D., Trencis, L. and Silen, W.:
Gastric and pancreatic responses to jejunal distension.
Effects of extracorporeal mesenteric vascular perfusion.
Gastroenterology, 59, 387 - 395 (1970).
5. Crider, J.O., Thomas, J.E.: Secretion of pancreatic juice after cutting the extrinsic nerves.
Amer. J. Physiol., 141, 730 - 737 (1944).
6. Di Magno, E.P., Go, V.L.W., Summerskill, W.H.J.:
Impaired cholecystokinin-pancreozymin secretion, intraluminal dilution, and maldigestion of fat in sprue.
Gastroenterology, 63, 25 - 30 (1972).
7. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage, (1969), Herausgeber: J.R. Geigy A.G.
8. Dragstedt, C.R., Woodbury, H.A.: The relation of bile to the secretion of pancreatic juice.
Amer. J. Physiol., 107, 584 (1934).
9. Elmslie, R.: The effect of bile on the activation of trypsinogen and the activity of trypsin in pancreatic juice.
Brit. J. Surg., 52, 465 - 470 (1965).
10. Ertan, A., Brooks, F.P., Ostrow, J.D., Arvan, D.A., Williams, C.N. and Cerda, J.J.: Effect of jejunal amino acid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretions in man.
Gastroenterology, 61, 686 - 692 (1971).

11. Forell, M.M., Stahlheber, H., Otte, M., Görlich, H.J.:
Die Abhängigkeit der Pankreassekretion von der Gallen-
sekretion nach Cholecystokinin/Pankreozymin.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Me-
dizin, 75, Verlag J.F. Bergmann, München (1969).
12. Forell, M.M., Stahlheber, H. und Scholz, F.: Galle als Reiz der
Enzymsekretion des Pankreas.
Dtsch. Med. Wschr., 90, 1128 - 1132, (1965).
13. Forell, M.M., Otte, M., Kohl, H.J., Lehnert, P. and Stahlhe-
ber, H.P.: The influence of bile and pure bile salts on
pancreatic secretion in man.
Scand. J. Gastroent., 6, 261 - 266, (1971).
14. Forell, M.M.: Bile salts as stimulants of pancreatic secretion.
Proceedings of the 16th Nobel-Symposium. Stockholm 1970.
15. Fritz, H., Trautschold, I. und Werle, E.: Trypsin- und Plasmin-
Inhibitoren; Protease-Inhibitoren.
Methoden der Enzymatischen Analyse I, S. 1021 - 38,
Herausgeber: H.U. Bergmeyer, Verlag Chemie, Weinheim
1970.
16. Go, V.L.W., Hofmann A.F. and Summerskill W.H.J.:
Simultaneous measurements of total pancreatic, biliary,
and gastric outputs in man using a perfusion technique.
Gastroenterology, 58, 321 - 328 (1970).
17. Go, V.L.W., Hofmann, A.F. and Summerskill, W.H.J.:
Pankreozymin bioassay in man based on pancreatic enzyme
secretion: otency of specific amino acids and other digestive
products.
J. Clin. Invest., 49, 1558 - 1563 (1970).
18. Görlich, H.-J.: Die Hemmung der exkretorischen Pankreasfunktion
durch Propanthelinbromid.
Dissertation, München (1972).
19. Hellmann, G.: Der Einfluß von Gallensalzen auf die exokrine Sekre-
tion des Pankreas beim Schwein.
Dissertation, München (1970).

20. Hubel, K.A.: Bile salts: pancreatic secretagogues?
Gastroenterology, 63, 711-712 (1972).
21. Ivy, A.C.: Physiology of external pancreatic secretion.
J. Amer. Med. Ass., 89, 1030 (1927).
22. Jendrassik, L. und Cleghorn, R.A.: Photometrische Bilirubinbestimmung.
Biochem. Z., 289, 1 - 6 (1937).
23. Johnson, L.R. and Grossman, M.: Intestinal hormones as inhibitors of gastric secretion.
Gastroenterology, 60, 120 - 144 (1971).
24. Kohl, H.-J.: Die Wirkung von Gallensäuren auf die exokrine Pankreassekretion beim Menschen.
Dissertation, München (1971).
25. Konturek, S.J.: Neuro-hormonalna regulacja wydzielania gruczołow trawiennych.
Acta physiol. Pol., 5, 113 - 129 (1970).
26. Konturek, S.J.: Effect of secretin and jejunal acidification on gastric and pancreatic secretion in man.
Gut., 11, 158 - 162 (1970).
27. Konturek, S.J., Dubiel, J. and Gabryś, B.: Effect of acid infusion into various levels of the intestine on gastric and pancreatic secretion in the cat.
Gut., 10, 749 - 753 (1969).
28. Konturek, S.J. and Grossman, M.: Effect of perfusion of intestinal loop with acid fat or dextrose on gastric secretion.
Gastroenterology, 49, 481 - 489 (1965).
29. Kudrewetzky, B.B.: Beiträge zur Physiologie der Absonderungen. Dritte Mitteilung. Chemismus der Pankreasabsonderungen unter dem Einflusse der Nervenreizung.
Arch. Anat. Physiol., 1894, 83 - 116.
30. Kuronayagi, Y., Chiles, H., Necheles, H.: Effect of bile salt on pancreatic secretion of the dog.
Amer. J. Physiol., 203, 241 - 242, (1962).

31. Lagerlöf, H.O.: Pancreatic function and pancreatic disease,
studied by means of secretion.
Acta Med. Scand., Suppl. 128, (1942).
32. Loeweneck, H.: Vagotomie und Pankreasinnervation.
Langenbecks Arch. Chir., 324, 44 - 59. (1969).
33. Mellanby, J.: The secretion of pancreatic juice.
J. Physiol., 61, 419 - 435 (1926).
34. Mellanby, J.: Lancet / II, 215 (1926).
35. Modrakowsky, G.: Zur Innervation des Pankreas.
Pflüg. Arch. ges. Physiol., 114, 487 - 507 (1906).
36. Pawlow, J.P.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen.
Wiesbaden, Bergmann (1898).
37. Pearse, A.G.E., Coulling, J., Weawers, B., Friesen, S.:
The endocrine polypeptide cells of the human stomach,
duodenum and jejunum.
Gut. 11, 649 - 658 (1970).
38. Polak, J.M., Bloom, S., Coulling, J., Pearse A.G.E.:
Immunfluorescent localization of secretin in the canine
duodenum.
Gut., 12, 605 - 610 (1971).
39. Popielski, L.: Über secretorische Hemmungsnerven des Pancreas.
Centr. Physiol., 10, 405 - 409 (1896).
40. Popielski, L.: Über die sekretionshemmenden Nerven der Bauch-
speicheldrüse.
Dissertation, St. Petersburg (1896).
41. Scribner, B.H., Caillouette, J.C.: Improved method for the bed-
side determination of bicarbonate in serum.
J. Amer. Med. Ass., 155, 644 (1954).
42. Stahlheber, H., Lehnert, P.: Verdauungsenzyme.
Kali-Chemie AG - Hannover (1971).

43. Tankel, H.J. and Hollander, F.: Effect of vagotomy on pancreatic secretion.
Amer. J. Physiol., 193, 393 - 399 (1958).
44. Thomas, J.E.: Neural regulation of pancreatic secretion.
Handbook of Physiology, Section VI - Vol. II, Alimentary Canal.
American Physiological Society, Washington (1968).
45. Wagner, E.: Die Pathophysiologie der exokrinen Pankreasfunktion vor und nach Magenresektion vom Typ Billroth II.
Dtsch. Med. Wschr., 92, 1016 - 1022 (1967).
46. Weber, H.: Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum.
Dtsch. Med. Wschr., 90, 1170 - 1174 (1967).
47. Wormsley, K.G.: Stimulation of pancreatic secretion by intraduodenal infusion of bilesalts.
Lancet, 19, 586 - 588 (1970).
48. Wormsley, K.G.: Response to duodenal acidification in man III. Comparison with the effect of secretin and pancreozymin.
Scand. J. Gastroent., 5, 353 - 360 (1970).

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. M. M. Forell für die Überlassung des Themas und die Anregungen während der Durchführung der Arbeit herzlich zu danken.

Herrn Dr. M. Otte danke ich für so manche Diskussion zur Methodik und für die Hilfe bei der Korrektur der Arbeit.

Für ihre Hilfe bei der technischen Durchführung der Tests danke ich auch Frl. A. Allmeling, Frl. E. Hotz, Fr. H. Kretschmann, Sr. Fanny Richter und Frl. E. Bauer.

Lebenslauf.

Am 5. September 1937 wurde ich, Werner, Hans, Josef Adamczyk, als ältester von drei Söhnen des Bauingenieurs Johannes Adamczyk und dessen Ehefrau Maria, geb. Barysch in Oberglogau O/S geboren.

In der Zeit von 1943 bis zum Kriegsende im Jahre 1945 besuchte ich die deutsche Volksschule in Oberglogau, danach die polnische Grundschule in Friedersdorf O/S und das Lyzeum für Allgemeinbildung in Oberglogau. Dort legte ich am 6. Juni 1955 die Reifeprüfung ab. Anschließend folgte das Studium der katholischen Theologie in Neisse O/S. Nach der Umsiedlung in die Bundesrepublik Deutschland setzte ich dieses Studium in München und Paderborn fort. In Paderborn legte ich am 31. Juli 1961 an der dortigen Philosophisch-Theologischen Akademie die theologische Abschlußprüfung (Theologikum) ab.

Seit dem Sommersemester 1966 studierte ich an der Universität München Medizin; hier legte ich 1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1969 die ärztliche Vorprüfung und am 22. Juni 1972 die ärztliche Prüfung ab.

Vom 1. August 1972 bis 31. Dezember 1972 war ich an der II. Medizinischen Klinik der Universität München als Medizinal-Assistent tätig. Seit dem 2. Januar 1973 arbeite ich als Medizinal-Assistent an der I. Frauenklinik der Universität München.

Am 12. August 1966 heiratete ich die ungarische Staatsangehörige Dipl.-Volksw. Anna Maria geb. Békei.

